

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 15 Juin 1904, à 1 heure.

PAR

Henri BREGEON

Né à Poitiers, le 8 juin 1877

Sécrétine et Entérokynase

Leur application au traitement de certains dyspeptiques

OPOTHÉRAPIE INTESTINALE

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : { MM. KIRMISSON, professeur.
BROCA (Aug.) et TEISSIER, agrégés.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.		M. DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.....		P. POIRIER
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIASDUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....		RECLUS.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARD
Pathologie expérimentale et comparée.....		DEJERINE.
Clinique médicale.....	}	HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladie des enfants.....		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
Clinique chirurgicale.....	}	TILLAX.
		LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.....		TERRIER.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		BERGER.
Clinique d'accouchements.....	}	DE LAPERSONNE
		GUYON.
Clinique gynécologique.....		BUDIN.
Clinique chirurgicale infantile.....		PINARD.
		POZZI.
		KIRMISSON.
Agrégés en exercice.		
MM.		
ACHARD	FAURE	LEGUEU
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE
BESANÇON	TOURETTE	MARION
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE
BROCA (Aug.).	GOUGET	MERY
BROCA (André)	GUIART	POTOCKI
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY
CUNEO	JEANSELME	RENON
DEMLIN	LANGLOIS	RICHAUD
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef
DUPRE	LEGRY	des travaux anat.)
		TEISSIER
		THIERY
		THIROLOIX
		THOINOT
		VAQUEZ
		WALLICH
		WALTHER
		WIDAL
		WURTZ

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Hommage d'affection filiale et de sincère reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES ANCIENS MAÎTRES DE POITIERS

A MES MAÎTRES DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Médecin de l'hôpital Laënnec,
Membre de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

LA SÉCRÉTINE

ET

L'ENTÉROKINASE

AVANT-PROPOS

Il est d'usage de terminer les études médicales par un travail souvent trop modeste malgré nos efforts. Avant d'aborder le sujet de ce travail, nous adressons l'expression de notre profonde gratitude à tous les maîtres qui nous ont guidé, avec autant de bienveillance que de science, depuis le commencement de nos études médicales. C'est un devoir qu'il nous est bien agréable de remplir.

Qu'il nous soit d'abord permis d'exprimer à M. le professeur Landouzy notre vive reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous sommes heureux d'adresser nos plus sincères remerciements à M. le D^r Hallion qui a bien

voulu nous guider dans notre travail et nous communiquer les observations et le tracé graphique contenus dans notre thèse. Nous nous souviendrons toujours de l'affabilité avec laquelle il nous a accueilli, lorsque nous sommes allé le prier de nous éclairer de ses conseils.

A la Faculté de Paris, nous avons tiré le plus grand profit pour notre instruction obstétricale, de l'enseignement de la clinique Baudelocque ; que M. le Professeur Pinard veuille bien accepter l'hommage de notre vive reconnaissance. M. le Dr Comby, chez lequel nous avons eu l'honneur d'être stagiaire, a droit à toute notre gratitude, c'est à lui que nous devons nos connaissances en médecine infantile.

C'est avec un réel plaisir que nous profitons de cette circonstance pour assurer de notre gratitude nos maîtres de Poitiers : MM. les Drs Buffet-Delmas, Berland et Brossard qui nous ont initié aux charmes de l'anatomie et de l'histologie.

Nous avons suivi avec le plus grand intérêt les cliniques médicales de M. le Dr Faivre, les cliniques chirurgicales de M. le Dr Chrétien, ainsi que les cours de pathologie externe de M. le Dr Malapert. Que ces premiers maîtres de Poitiers reçoivent ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous dirons particulièrement à M. le Dr Delaunay qui nous a donné l'idée de ce modeste travail et qui nous a été d'un si grand secours au début

de nos études médicales, combien nous sommes profondément touché de l'amitié et du dévouement dont il nous a si largement gratifié.

Que M. le Professeur Léger veuille bien recevoir tous nos remerciements. Nous avons eu le bonheur de gagner son amitié, et pendant notre séjour à Poitiers, il nous associa à ses travaux bactériologiques et mit son laboratoire à notre disposition. C'est grâce à son savoir et à sa complaisance que nous avons pu acquérir nos connaissances en bactériologie.

Nous n'oublierons point non plus de remercier nos camarades dont l'amitié de tous les instants nous ont procuré de si doux moments durant nos études médicales et les sages-femmes de la clinique Baudelocque qui nous aidèrent avec tant d'amabilité pendant tout notre stage obstétrical.

HISTORIQUE

Depuis les travaux de Brown-Séquard, la thérapeutique évolue vers une voie nouvelle : remplacer les produits médicamenteux extraits des plantes et des minéraux par des produits empruntés aux animaux pour suppléer au manque ou à l'insuffisance de sécrétion d'un organe disparu ou atrophié. Pour cette méthode nouvelle qui appelait une désignation spéciale, M. le professeur Landouzy a créé le mot d'opothérapie. Ainsi que ce maître, en particulier, l'a fait maintes fois ressortir, la physiologie aura un rôle de plus en plus grand dans les sciences médicales et les nombreuses expériences qui sont faites chaque jour dans les laboratoires par des expérimentateurs aussi savants que patients aboutiront peut-être, un jour, à jeter une vive lumière sur le traitement de chaque malade.

Les extraits glycéринés de suc testiculaire, prostatique, ovarien, furent successivement employés, puis vinrent la médication thyroïdienne, qui donna de si brillants résultats dans le traitement du myxœdème, les médications hépatique, pancréatique, rénale, capsulaire connues depuis la haute anti-

quité (1) et employées, souvent avec le plus grand succès de nos jours.

La physiologie de l'intestin était demeurée à peu près inconnue. Depuis quelques années, les nombreuses recherches et les travaux qui se sont succédé ont contribué à dévoiler un point si intéressant pour le diagnostic et le traitement d'affections relevant d'un mauvais état de l'intestin ou des glandes qui lui sont annexées.

Chepowalnikoff, le premier, soutint en 1899 une thèse très intéressante sur la physiologie du suc intestinal (2). L'année suivante W. Sawitsch fit paraître un travail sur l'agent excito-sécrétoire du nouveau ferment intestinal (3).

En 1901 le professeur Pawlow de Saint-Pétersbourg enseignait ses savantes leçons sur le travail des glandes digestives, leçons qui nous furent transmises par MM. Pachon et Sabrazès. La méthode du professeur Pawlow consiste à obtenir au moyen de fistules, les sucs digestifs, de manière à apprécier leur mode de sécrétion, leur quantité, leur qualité dans les diverses conditions physiologiques et pathologiques. Il établit une fistule pan-

1. F. Brunet. *La médication organique avant Brown-Séquard. Archives cliniques de Bordeaux*, 1898.

2. Chepowalnikoff. *Physiologie du suc intestinal*. Thèse de doctorat. Saint-Pétersbourg, 1899.

3. Sawitsch (W). L'agent excito-sécrétoire du nouveau ferment intestinal. Société des médecins russes de Saint-Pétersbourg, 1900-1901.

créatique et une fistule gastrique et en même temps pratique, l'œsophagotomie, de sorte que les aliments introduits par la bouche ressortent par la fistule et que l'animal prend un repas fictif.

Pawlow constate que les glandes commencent à fonctionner aussitôt que les aliments pénètrent dans le tube digestif. La quantité de suc gastrique est proportionnelle à la quantité d'aliments ingérés. La sécrétion est toujours la même pour le même aliment. Ainsi pour un repas de viande, le maximum de la sécrétion est obtenu au bout d'une heure et cette sécrétion s'arrête au bout de cinq heures.

D'après Pawlow, l'excitation acide de la muqueuse duodénale est l'excitant pour ainsi dire « spécifique » de la sécrétion pancréatique. Sous l'influence de l'arrivée sur la muqueuse duodénale du contenu stomacal acidifié par l'acide chlorhydrique, la sécrétion du suc pancréatique s'établit et se poursuit. Le suc intestinal possède la propriété d'augmenter dans de grandes proportions le pouvoir digestif du suc pancréatique vis-à-vis des matières albuminoïdes, ce qui tient à la présence d'un ferment soluble spécial, l'entérokinase.

N'acceptant pas l'interprétation du mécanisme réflexe que donnait Pawlow pour expliquer l'action excitante de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion pancréatique, deux Anglais, Bayliss et Star-

ling (1), injectèrent dans le sang la macération acide de la muqueuse intestinale. Sous l'influence de cette injection, la sécrétion pancréatique s'établit aussitôt. C'est pourquoi ils appelèrent leur liquide la « sécrétine ».

En France M. Delezenne à l'Institut Pasteur, MM. Enriquez et Hallion dans une série d'expériences faites au laboratoire de MM. les professeurs Brissaud et François Franck ont obtenu des résultats qui modifient profondément la conception ancienne des actes de la digestion et qui sont destinés à créer une thérapeutique toute différente de celle employée jusqu'à présent chez la plupart des dyspeptiques.

Pour terminer l'historique du suc intestinal, il reste à dire quelques mots de l'érepsine (2).

D'après D. Cohnheim (3) à l'entérokinase est associée une substance, l'érepsine (4). Cette substance est détruite par un chauffage du suc intestinal à 62° pendant une 1/2 heure. L'entérokinase ne perd ses propriétés qu'après un chauffage du

1. Bayliss et Starling. *Journal of physiology*, 15 septembre 1902.

2. H. J. Hamburger et F. Hekma. *Sur le suc intestinal de l'homme. Journal de la physiologie et de la pathologie générale* (15 janvier 1904).

3. O. Cohnheim. *Weitere Mittheilungen über das Erepsin*.

4. L'érepsine existe également dans le suc entérique du chien et du chat.

suc intestinal à 67° pendant 2 heures. L'érepsine est un ferment protéolytique que Cohnheim extrait de la muqueuse intestinale. Ce ferment agit sur les matières albuminoïdes, en particulier sur les peptones pour les dédoubler en ammoniacque, leucine, tyrosine, lysine, histidine et arginine. C'est le même mode de dédoublement que celui réalisé, soit par les acides forts, soit par la digestion tryptique. Il semble qu'il y ait concordance jusque dans les proportions de produits formés, si on en juge d'après les quantités de lysine et d'ammoniacque qui ont été dosées. En faisant varier dans ses expériences la nature des albuminoses ou des peptones soumises à l'action de l'érepsine bien séparée de la trypsine, l'auteur observe que toutes ces substances sont digérées assez profondément pour que la réaction du biuret disparaisse d'une façon absolue. La caséine du lait de vache est également dédoublée avec rapidité ; on trouve de la leucine et de la tyrosine parmi les produits formés. Il est intéressant de remarquer au point de vue physiologique que l'albumine utilisée par le nourrisson peut ainsi être digérée sans le secours de la pepsine et de la trypsine.

SÉCRÉTINE

Les expériences de Bayliss et Starling eurent un grand retentissement parmi les physiologistes. Nombre de ceux-ci répétèrent ces expériences, toujours avec le même résultat.

Dans de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, on fait macérer un fragment de muqueuse duodénale de l'intestin grêle d'un chien à jeun, on neutralise et on fait bouillir l'extrait aqueux obtenu ; cet extrait étant injecté dans une veine, on voit au bout de quelque temps s'établir une abondante sécrétion par la fistule pancréatique préalablement établie.

Il n'est pas indispensable que l'eau soit acidulée avec l'acide chlorhydrique, quoiqu'on se serve le plus souvent d'une solution d'HCl à 0, 4 0/0, cet acide étant celui qui existe normalement dans le suc gastrique. La sécrétion se forme toutes les fois que l'on acidifie la macération de muqueuse duodéno-jéjunale, quel que soit l'acide employé. L'acide borique et l'acide carbonique seuls ont donné des résultats négatifs. Cependant les macérations sont plus ou moins actives et celles qui le sont le plus sont faites avec les acides chlorhydrique, azotique et sulfurique.

La muqueuse intestinale contient une substance, la prosécrétine, qui, sous l'influence de l'acide chlorhydrique, donne naissance à un corps de composition chimique inconnue qui a une propriété excito-sécrétoire puissante vis-à-vis du pancréas ; ce produit a été appelé « sécrétine ».

Origine de la prosécrétine. — La sécrétine n'est pas contenue dans les aliments. D'après Bayliss et Starling, la prosécrétine est renfermée dans la muqueuse elle-même ; si l'alimentation intervient dans la formation de la prosécrétine, c'est à l'état de substance fixée par la muqueuse. Ce qui porte, du reste, atteinte à cette hypothèse, c'est l'existence de la prosécrétine dans la muqueuse intestinale du fœtus. Les ferments peptiques aussi sont étrangers à la formation de la sécrétine, qu'ils altèrent.

Quoique la bile ne renferme pas de prosécrétine, M. Desgrez (1) a trouvé dans la bile un groupement chimique identique entre la choline et la pilocarpine, ce qui expliquerait le rôle sécréteur de la bile. Cependant la muqueuse intestinale d'animaux porteurs de fistule biliaire est aussi riche en prosécrétine que la muqueuse d'un animal normal.

Il est logique d'admettre, jusqu'à preuve du contraire, que la prosécrétine prend naissance dans

1. *De l'influence de la choline sur les sécrétions glandulaires* (C.-R. de la Soc. de Biol. 5 juillet 1902).

la muqueuse intestinale. C'est un produit de la vitalité propre de cette muqueuse.

Les muqueuses provenant d'animaux différents sont toutes aptes à donner de la sécrétine, car elles contiennent toutes de la prosécrétine. La muqueuse du fœtus renferme également de la prosécrétine. C'est un produit toujours existant dans l'organisme et quelquefois sa présence peut être décelée dans la muqueuse normale, en employant des muqueuses fraîches rapidement lavées et hachées dans l'eau salée. Le filtrat ainsi obtenu possède un effet sécréteur net. La prosécrétine, comme la sécrétion n'est pas détruite par le chauffage.

Recherches expérimentales sur la sécrétine. — La macération acide de muqueuse duodéno-jéjunale ou sécrétine détermine, en injection intravasculaire, la sécrétion pancréatique. D'après M. Gley, ce suc pancréatique de sécrétine est habituellement un suc inactif.

Pour obtenir la sécrétine, voici quelle technique on doit employer :

Sur des animaux (chiens et lapins) à jeun depuis 24 heures au moins, on pratique l'anesthésie à l'aide d'une solution tiède de chloralose dans de l'eau salée (0, 10 c. par kilog. d'animal) en injection intravasculaire. On fait ensuite respirer à l'animal un peu de chloroforme pour hâter l'anesthésie. On évite ainsi les accidents de chloroforme et les réactions nerveuses et glandulaires sont

conservées. Le canal accessoire voisin du cholédoque ayant été lié, on introduit une canule dans le canal pancréatique. La pression sanguine est mesurée à l'aide du manomètre de M. François Franck et l'écoulement du liquide de sécrétion est inscrit avec le rhéographe de M. Gley.

Toutes les fois que l'on fait agir une solution d'HCl sur la muqueuse duodéno-jéjunale on constate la production de la sécrétine.

Pour conserver la sécrétine, on la neutralise ou on l'alcalinise. De cette façon, elle n'est pas altérée. Conservée à l'air, elle perd de son activité. En solution acide, elle se conserve indéfiniment après avoir été bouillie et placée dans l'obscurité et à l'abri du contact de l'air.

L'influence de la sécrétine est en rapport avec son acidité et sa quantité. Par exemple, on obtiendra une sécrétion double avec une quantité double de solution. Les réactions sécrétoires varient suivant l'état de l'anesthésie. La sécrétion augmente à mesure que l'animal se réveille. Chez cet animal anesthésié, des injections égales donnent des sécrétions égales. La sécrétion est moins grande lorsque l'anesthésie augmente que lorsqu'elle diminue. Ce phénomène s'explique par la variation de pression sanguine dans la glande qui existe entre l'état normal et l'état anesthésique. L'abaissement de la pression sanguine qui suit l'administration du chloroforme par exemple retentit sur la glande ; on constate alors une dimi-

nution dans l'écoulement pancréatique due à cette diminution de pression et de ce fait le liquide injecté dans la veine n'arrive plus dans les mêmes conditions à l'organe sécréteur ; il en résulte une moindre excitation, la circulation locale de l'organe étant modifiée du fait de la modification de la circulation générale. Il faut aussi admettre d'après M. Camus que le chloroforme influence soit le système nerveux sécréteur, soit les éléments glandulaires, soit ces deux appareils à la fois. Suivant l'état de l'animal, suivant la quantité de chloroformisation, suivant la dose de sécrétine injectée, les éléments influencés donneront des réactions différentes.

Action du suc gastrique sur la sécrétion du suc pancréatique. — Après les recherches de Pawlow, de Wertheimer et de Lepage, on admettait que la sécrétion pancréatique produite par l'introduction d'acide dans le duodénum est d'ordre réflexe. Ces physiologistes soumettaient un chien au repas fictif. Ils donnaient à manger à ce chien après l'avoir œsophagotomisé ; les aliments ressortaient par l'œsophage et ne pénétraient pas dans l'estomac ; cependant le suc gastrique était sécrété aussi longtemps que durait le repas fictif. Si les nerfs pneumogastriques étaient sectionnés, il n'y avait pas de sécrétion.

D'après Pawlow, la sécrétion pancréatique est soumise de même à l'action du pneumogastrique

qui lui apporte des influences excitatrices et frénatrices.

Mais cette sécrétion des glandes digestives est spécifique. Elle ne résulte pas d'une excitation mécanique, mais d'une excitation spéciale, produite par les aliments et en rapport avec la nécessité de les digérer.

Un repas fictif, la vue seule d'un aliment suffisent pour amener la sécrétion du suc gastrique chez un chien ; cette sécrétion commence 5 minutes après l'excitation psychique. Mais cette excitation psychique n'est pas la seule cause de la sécrétion gastrique. Les aliments introduits directement dans l'estomac, sans que l'animal en ait conscience provoquent aussi une sécrétion de suc ; cette sécrétion apparaît beaucoup plus tard que dans le cas précédent, elle est moins considérable et a un pouvoir digestif plus faible que la sécrétion psychique.

La cause de cette sécrétion n'est pas dans l'excitation mécanique de la muqueuse gastrique ; Pawlow démontre par une série d'expériences l'inexcitabilité absolue de l'estomac par une baguette de verre ou une barbe de plume. L'estomac est excité par les propriétés chimiques de l'aliment.

Pawlow pense également que l'excitation chimique de la sécrétion gastrique est due à certaines substances résultant d'une première modification de l'aliment par le suc psychique ; en effet, les

produits de la digestion de l'albumine d'œuf, extraits de l'estomac d'un chien et introduits dans l'estomac d'un autre chien excitent sa sécrétion gastrique.

La sécrétion pancréatique est puissamment excitée par les acides. Le contenu stomacal en passant dans le duodénum excite le pancréas, surtout parce qu'il possède, grâce au suc gastrique, une réaction acide. Ainsi apparaît l'influence de la sécrétion gastrique acide sur la sécrétion pancréatique. On pourrait peut-être rapprocher, comme un effort de notre organisme pour maintenir l'équilibre de nos fonctions, l'hyperchlorhydrie qui accompagne la sténose pylorique. Le suc gastrique doit renfermer une certaine quantité d'acide chlorhydrique pour mettre en liberté la sécrétine nécessaire au fonctionnement du pancréas et partant des processus digestifs. Quand il y a sténose du pylore, le suc gastrique ne s'écoule plus que péniblement dans le duodénum ; il doit dès lors être plus concentré qu'à l'état normal (du moins au point de vue de l'acide chlorhydrique) pour pouvoir, sous un volume moindre, mettre la même quantité d'acide chlorhydrique au contact de la muqueuse digestive.

Les expériences de M. L. Camus (action du chloroforme sur la sécrétion pancréatique) confirmeraient dans une certaine mesure la théorie nerveuse admise par Pawlow. Les exhalations de chloroforme au cours de l'anesthésie chlorallosique

sont capables, suivant la dose employée, de diminuer ou de suspendre complètement et passagèrement l'action de la sécrétion. Ce résultat serait une preuve que le système nerveux joue encore un rôle important dans le phénomène de sécrétion pancréatique provoqué par l'injection de sécrétine.

Bayliss et Starling (1) après avoir constaté que la sécrétion est également provoquée par l'introduction d'un acide dans une anse d'iléon complètement éternée, montrent que la muqueuse intestinale, au moins dans la partie supérieure, a la propriété de fabriquer, sous l'influence des acides, une substance qui, introduite dans le sang soit par résorption, soit par injection intra-veineuse, détermine une sécrétion très active du pancréas. C'est cette théorie qui fut désignée sous le nom de théorie humorale.

Bayliss et Starling broient de la muqueuse intestinale avec une solution d'HCl à 4 o/oo, injectent le liquide filtré dans une veine et obtiennent une sécrétion pancréatique abondante avec une chute de pression générale. Le siège même de la production de cette substance excitatrice qu'ils désignent sous le nom de sécrétion est établi; elle a une action spécifique vis-à-vis du pancréas; aucun autre extrait d'organe n'agit de même.

1. Bayliss et Starling. *The mechanism of pancreatic secretion.*

L'effet sécréteur est indépendant de l'action vaso-dilatatrice. On peut en effet séparer la substance excitatrice et obtenir ainsi soit la vaso-dilatation sans sécrétion, soit la sécrétion sans vaso-dilatation.

D'autre part, MM. Enriquez et Hallion (communication orale), en étudiant parallèlement les variations sécrétoires et les phénomènes vaso-moteurs au niveau du pancréas, sous l'influence de la sécrétion, ont constaté une indépendance manifeste entre la sécrétion et la vaso-dilatation de l'organe.

La nécessité de faire agir un acide assez énergique sur la muqueuse duodénale (l'acide carbonique et l'acide borique sont sans action) indique déjà que la sécrétine n'existe pas à cet état dans les cellules de la muqueuse et il faut admettre une prosécrétine se transformant sous l'influence des acides, prosécrétine qui est insoluble dans les dissolvants habituels. La sécrétion provoquée par la sécrétine ne dure pas plus de dix minutes, les effets pouvant être renouvelés avec des injections nouvelles. Il y a donc destruction de la substance excitatrice, sans doute par oxydation.

D'après MM. Enriquez et Hallion, la sécrétine passe dans le sang d'un chien qui a reçu une injection d'acide dans le duodénum. Le sang de ce chien transfusé à un autre chien provoque une abondante sécrétion pancréatique.

M. C. Fleig constata que l'énervation d'un segment de jéjunum isolé empêche le passage de la

sécrétine dans le sang. La sécrétine n'agit pas par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses de l'intestin, ni par l'intermédiaire du système nerveux central. La sécrétine agit sur le pancréas lui-même, elle y excite soit la cellule pancréatique, soit les éléments excito-sécrétoires. Cela ressort également des expériences de MM. Enriquez et Hallion.

La découverte de Bayliss et Starling permet de concevoir sous une forme nouvelle la nature des relations qui associent la sécrétion pancréatique à d'autres sécrétions digestives. Les diverses glandes dont le produit se déverse dans le tube digestif ne sont pas le siège d'une sécrétion continue. A mesure que le bol alimentaire progresse dans le tube digestif, on voit les glandes correspondant à chacune des portions entrer en fonctionnement au moment opportun. On attribua ce rôle au système nerveux par une excitation spécifique du tube digestif et un réflexe qui aboutirait à une action excito-sécrétoire d'une glande ou d'un groupe de glandes.

Après leurs expériences, Bayliss et Starling émirent l'avis que l'acide du contenu stomacal au lieu d'agir d'une façon directe sur les éléments pancréatiques, agirait chimiquement en modifiant les qualités chimiques du sang circulant. Il paraît certain que les deux théories, nerveuse et humorale, sont soutenables et que les deux mécanismes agissent simultanément.

Spécificité de la sécrétine. — M. Delezenne a

trouvé de la sécrétine dans la macération acide des ganglions mésentériques ; MM. Gley et Camus dans la muqueuse gastrique.

D'un autre côté, d'autres glandes que le pancréas peuvent être stimulées par la sécrétine. D'après MM. Lambert et Meyer, la sécrétine aurait sur la sécrétion salivaire une certaine action, fait qui n'a pas été, jusqu'à présent confirmé. MM. Henri et Portier ont démontré son action sur la sécrétion biliaire. Même, d'après MM. Enriquez et Hallion (1), c'est la sécrétion biliaire qui serait impressionnée la première, puisque à l'état normal, la sécrétine élaborée dans le duodénum et absorbée par le système porte, arrive d'abord en contact avec les cellules hépatiques.

En établissant une double fistule biliaire et pancréatique, on voit la sécrétion biliaire se renforcer énormément, en même temps que s'établit l'écoulement pancréatique, après l'injection d'une solution acide dans le duodénum.

MM. Enriquez et Hallion ont constaté d'autre part que l'introduction d'un acide dans le duodénum provoquait la même augmentation du flux biliaire que l'injection intra-veineuse de sécrétine. Peu auparavant M. Falloise (de Liège) avait noté et publié une expérience semblable (communication orale de MM. Enriquez et Hallion). D'autre part M. Dubois a publié peu après des recherches

1. *Presse médicale*, 24 janvier 1903.

établissant le même fait. Ainsi il existe un parfait parallélisme entre la sécrétion biliaire et la sécrétion pancréatique, au point de vue de leur mise en branle par l'apport d'un acide dans le duodénum et au point de vue du mécanisme de cet effet, par l'intermédiaire de la sécrétine.

De plus : MM. Delezenne et Frouin (Soc. de Biologie, 1904) ont établi tout récemment que la sécrétion de l'intestin lui-même était provoquée par un processus identique. Ainsi, la simple arrivée d'un produit acide dans la portion supérieure de l'intestin grêle, provoque à la fois, par un mécanisme identique humoral, remarquablement simple, la production simultanée de tous les sucs qui vont avoir à intervenir dans la digestion des aliments après la traversée gastrique. A propos de la communication précédente, M. Hallion a même signalé des expériences faites en collaboration avec M. Enriquez, d'où il découle que le produit global de macération duodénale désigné sous le nom de sécrétine détermine des mouvements péristaltiques de l'intestin.

Propriétés de la sécrétine. — La teneur en ferment digestif du suc pancréatique diminue graduellement au cours de la sécrétion provoquée par les injections d'extrait acide bouilli de muqueuse duodéno-jéjunale. La réserve en ferment du parenchyme glandulaire est épuisée par le flux liquide qui traverse le pancréas, se déversant sans cesse des vaisseaux sanguins dans le canal de Wirsung,

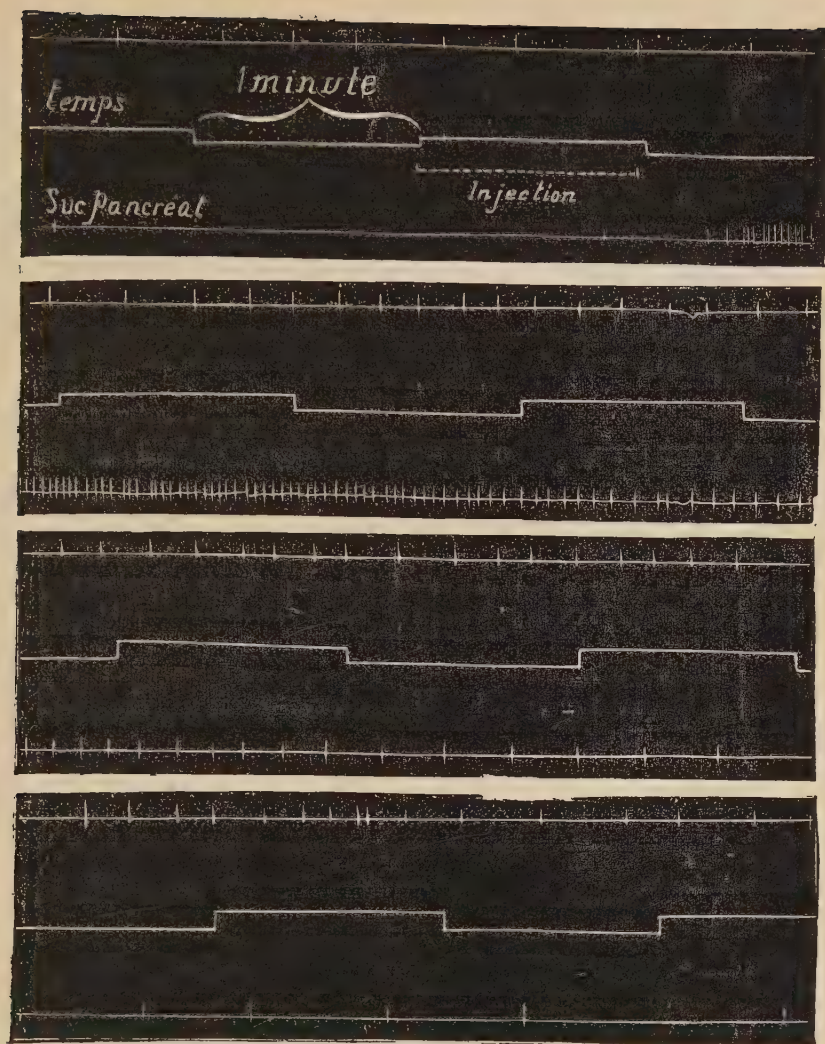


Figure due à MM. Enriquez et Hallion.

Légende.

La ligne supérieure inscrit les gouttes de bile qui s'écoulent du canal cholédoque (le canal cystique ayant été lié avant l'expérience). — La ligne inférieure inscrit les gouttes de suc pancréatique qui s'écoulent du canal pancréatique. — La ligne moyenne inscrit le temps.

Vers la fin de la deuxième minute, on injecte 3 centimètres cubes de *sécrétine* dans la saphène. L'injection est poussée lentement; elle dure près d'une minute.

Peu après on voit s'établir la sécrétion pancréatique à peu près nulle jusque-là, et se renforcer d'autre part la sécrétion biliaire.

sous l'action de la sécrétine. Lorsque le pancréas se trouve plus chargé en ferment, comme il arrive au moment de la digestion, cet épuisement devient particulièrement sensible.

Le pouvoir tryptique du suc pancréatique obtenu par l'injection de sécrétine, s'affaiblit graduellement, sans jamais présenter la plus faible reprise d'activité. Ce suc pancréatique de sécrétine est inactif vis-à-vis de la fibrine, alors qu'il agit sur l'amiidon directement et peut-être aussi sur les graisses. La sécrétine résiste à l'ébullition, est soluble dans l'alcool à 90°, insoluble dans l'alcool absolu (Osborne), paraît se détruire facilement par oxydation. La digestion trypsique la détruit, la digestion pepsique n'a aucun effet.

Applications thérapeutiques. — Outre les nombreuses sécrétions que provoque la sécrétine sur les glandes du tube digestif, elle présente une action excito-motrice se traduisant par des contractions intestinales.

Un grand nombre de phénomènes dyspeptiques sont secondaires à l'insuffisance de fonction sécrétinique duodénale (diminution de l'acidité du chyme, modification du rythme moteur normal de l'estomac et du pylore, insuffisance de la muqueuse en prosécrétine). Le filtrat acide de macération duodénale possède une influence incontestable sur la motilité de l'intestin ; un des premiers signes de cette insuffisance sécrétinique est représenté cliniquement par la constipation.

Chez certains dyspeptiques constipés, l'emploi de la médication acide préconisée par Trousseau dans les dyspepsies gastriques, doit donner de bons résultats. Ces résultats doivent être surtout appréciables dans la dyspepsie nervo-motrice établie par M. Mathieu.

Il faut éviter de mêler au contenu gastrique l'acide qui doit parvenir au contact de la muqueuse duodénale, dans le but de stimuler la fonction sécrétinique. On enrobe de l'acide tartrique dans une épaisse enveloppe de gluten, qui est réfractaire à la digestion gastrique et est facilement attaqué dans l'intestin en milieu alcalin. L'acide mis en liberté entre en contact avec la muqueuse duodénale, réalisant ainsi cliniquement l'expérience de Pawlow.

ENTÉROKINASE

L'entérokinase a été découverte par Pawlow et son élève Chepowalnikoff. Elle dérive des leucocytes des plaques de Peyer et des follicules clos de l'intestin grêle. Cette substance semble exister d'ailleurs dans les corps protoplasmiques de tous les leucocytes en général. La présence des polynucléaires éosinophiles dans la paroi intestinale n'avait été signalée jusqu'ici qu'à titre accidentel. Loin d'être passagère, la présence des éosinophiles est un fait constant et ils jouent dans les fonctions intestinales un rôle capital. On a trouvé des éosinophiles dans tous les intestins humains provenant d'enfants ou d'individus adultes ayant succombé aux maladies les plus diverses ; ils ont encore été trouvés dans toute la série animale.

Le rôle de ces éosinophiles paraît se rapporter à la fonction de sécrétion de l'intestin : par la mise en liberté de leurs granulations, ils activent probablement la sécrétion glandulaire.

MM. Simon et Stassano ont constaté que lorsqu'on augmente la sécrétion de la kinase dans le suc entérique, par injection dans le duodénum de chien de grandes quantités de suc pancréatique, on provoque dans la muqueuse intestinale, un

afflux considérable de cellules éosinophiles ; celles-ci traversent l'épithélium des tubes de Lieberkühn et tombent dans les cavités glandulaires où l'on peut voir toutes les formes de transition entre l'éosinophile normal et le coagulum de sécrétion. MM. Simon et Stassano concluent que ce sont les éosinophiles qui produisent la kinase.

Pour M. Delezenne, la kinase pancréatique, c'est-à-dire la diastase nécessaire à l'activité protéolytique du suc pancréatique est avant tout d'origine leucocytaire.

M. Gley a constaté que l'addition à du suc pancréatique, des cellules blanches de la lymphe, puisées dans la citerne de Pecquet ne renforçait pas l'activité albuminolytique du suc pancréatique.

Les injections de sels de fer et de mercure déterminent une augmentation de la diapédèse intestinale et un accroissement de l'activité de l'entérokinase. La muqueuse entérique d'un animal en digestion a une action kinasique supérieure à celle de l'animal à jeun, action due aussi dans ce cas à l'augmentation de la diapédèse intestinale.

Mode d'obtention de l'entérokinase. — On se sert d'une macération de muqueuse intestinale appartenant au duodénum et au jéjunum d'un mammifère quelconque. On additionne l'eau de la macération avec une substance propre à entraver le développement des bactéries, comme le chloroforme, le toluène ou le fluorure de sodium.

On peut aussi utiliser le suc intestinal recueilli par une fistule de Thiry. L'opération de Thiry consiste à isoler une anse intestinale et à l'aboucher à la peau après avoir rétabli par des sutures la continuité de l'intestin sectionné. L'anse isolée, si elle appartient au segment duodéno-jéjunal, fournit un suc assez abondant qui contient une très forte proportion d'entérokinase.

On peut utiliser indifféremment le liquide de macération ou le suc sécrété. A l'aide de précipitations successives par l'alcool, on peut obtenir un produit sec, qui, redissous dans l'eau possède les propriétés du ferment. L'entérokinase se fixe sur les différents précipités que l'on produit au sein du liquide qui en contient. D'après MM. Stasano et Billon, en traitant par l'acide acétique la macération de muqueuse intestinale, on obtient un précipité de nucléo-albumines très riche en kinase.

Nature de l'entérokinase. — L'entérokinase est un ferment soluble. Elle est détruite par la chaleur dans les liquides qui la renferment. Elle est partiellement supprimée à une température de 60 degrés et complètement anéantie en la chauffant à 70 degrés pendant une demi-heure.

La kinase possède une activité qui n'est pas proportionnelle à la quantité employée. Un précipité de ferment kinasique ajouté à du suc pancréatique inactif a suffi, à la dose de 1/10000 de milligramme par 10 centimètres cubes de liquide, pour

donner à celui-ci un pouvoir digestif manifeste. La kinase se fixe avec facilité sur la fibrine, de sorte qu'en mettant de la fibrine dans le suc entérique, on arrive à dépouiller celui-ci de toute la kinase qu'il contient.

La kinase et le suc pancréatique inactif s'altèrent à la température de l'étuve, quand ils sont séparés ou mélangés (Dastre et Bassano). Lorsque la kinase est isolée, elle se détruit plus rapidement en présence de l'albumine que lorsqu'elle est seule. La kinase s'affaiblit avec le temps, lentement à la température du laboratoire, rapidement à la température de l'étuve. Le suc pancréatique s'affaiblit aussi à la température de l'étuve, mais moins rapidement que la kinase ; la présence de l'albumine n'empêche pas le suc pancréatique de se détruire ; il s'atténue plus rapidement en présence de l'albumine que seul. La kinase mêlée au suc pancréatique se détruit donc moins que lorsqu'elle est seule ou en présence de l'albumine.

Chepowalnikoff a démontré que le chauffage détruit l'action de l'entérokinase. L'action active des macérations intestinales bouillies, observée par Larguier des Bancelles est due à la réaction acide de ces macérations, fait signalé aussi par Bayliss et Starling.

L'activité de l'entérokinase est retardée par 1 o/o de carbonate de soude et presque arrêtée avec 2 o/o, alors que la trypsine active libère le ferment même au milieu de 6 o/o de carbonate de

soude. L'acide chlorhydrique détruit l'action de l'entérokinase, alors que le carbonate de soude ne fait que paralyser cette action.

Si on provoque la sécrétion du suc intestinal par une irritation locale de l'intestin, on constate le fait suivant : parallèlement à une plus grande sécrétion du suc intestinal sous l'influence d'une plus forte irritation locale, la sécrétion d'entérokinase s'élève aussi.

La qualité de l'entérokinase du suc intestinal devient alors assez constante, que l'irritation locale soit forte ou faible. Il en résulte qu'une irritation locale n'a pas seulement une influence manifeste sur la quantité du liquide secrété, mais aussi sur la sécrétion de l'entérokinase (1).

Localisations de l'entérokinase. — L'entérokinase est produite et sécrétée par la muqueuse intestinale. C'est dans la muqueuse du duodénum et du jéjunum que siège et se sécrète la kinase, c'est-à-dire dans les régions où s'exerce principalement la digestion pancréatique. La muqueuse de l'iléon renferme aussi de la kinase, mais en proportion beaucoup moins forte, ce qu'il est facile de constater soit en établissant chez un même animal deux fistules de Thiry, situées l'une sur une anse duodéno-jéjunale, l'autre sur une anse d'iléon et en comparant l'action kinasique des sucs sécrétés ;

1. Hamburger et Hekma. *Journal de la physiologie et de la pathologie générale*, 15 janvier 1904.

soit encore en comparant des macérations pratiquées avec des segments d'intestin prélevés à différents niveaux.

M. Delezenne a montré que les plaques de Peyer étaient beaucoup plus riches en kinase que les autres régions de la muqueuse intestinale. C'est donc dans les organes lymphoïdes, où abondent les leucocytes que s'accumule le ferment.

En dehors de la muqueuse intestinale, les leucocytes contiennent une kinase. On trouve ce ferment dans les ganglions lymphatiques et dans le pus stérile des abcès provoqués par l'injection de substances aseptiquement pyogènes, l'essence de térébenthine par exemple. Les leucocytes d'exsudats péritonéaux artificiellement produits ont aussi la même propriété (Stassano et Billon).

M. Delezenne a mis en lumière ce fait curieux que, sous l'influence des injections de pilocarpine qui exagèrent l'abondance des sécrétions, les produits de diverses glandes peuvent contenir de la kinase; ce fait s'explique par l'apparition des leucocytes dans les liquides sécrétés, dans l'urine par exemple. M. Delezenne a également mis en évidence des kinases engendrées par des microbes divers. Les produits solubles du bacillus mesentericus vulgaris, du vibrion de Finkler Prior, de plusieurs bacilles ou microcoques isolés de sucs pancréatiques qui s'étaient spontanément cultivés renferment des kinases capables d'activer un suc pancréatique inactif. Particulièrement chez l'en-

fant, le coli-bacille engendre une kinase, fait d'autant plus intéressant que ce microbe est un hôte normal de l'intestin (1).

On a trouvé également des kinases très actives dans le venin des serpents, comparable sous plusieurs rapports aux toxines microbiennes. Les venins de cobra, de bothrops et de vipère renferment une kinase qui active le suc pancréatique inactif ; cette action kinasique disparaît par un chauffage de 15 minutes à 100 degrés.

Il existe encore une kinase dans quelques champignons. MM. Delezenne et Mouton ont constaté que les liquides ou extraits retirés d'un certain nombre de champignons basidiomycètes, liquides inactifs sur la fibrine et l'albumine d'œuf coagulées par la chaleur, sont capables une fois ajoutés à des sucs pancréatiques totalement inactifs vis-à-vis de l'albumine, de conférer à ces sucs un pouvoir digestif des plus évidents. Cette action est due à un ferment soluble analogue à l'entérokinase. Recherchant les kinases dans diverses sortes d'agaricinées, MM. Delezenne et Mouton en ont trouvé une très active dans l'*Amanita muscaria*, la fausse-oronge et dans l'*Amanita citrina*.

Ces kinases sont tout à fait analogues à l'entérokinase et se comportent comme elle. Tous ces ferments ne sont peut-être pas rigoureusement

1. Maurice Berton. C.-R. de la Société de Bio., 9 janvier 904.

identiques, mais ils sont du moins très proches parents.

En faisant macérer des ascaris et des tœnias, MM. Dastre et Bassano ont obtenu une substance qui neutralise la kinase et qu'ils appelèrent antikinase. C'est cette substance qui empêche les vers intestinaux d'être digérés. L'antikinase des macérations de parasites intestinaux agit en proportion définie sur la kinase ; il faut une quantité déterminée d'antikinase pour neutraliser une quantité donnée de kinase. L'antikinase est dépourvue d'action sur le suc pancréatique inactif. L'action anti de l'antikinase est une inhibition qui paralyse la kinase et non une destruction de celle-ci.

A côté des kinases dont il vient d'être parlé, il y a des substances qu'il faut se garder de confondre avec l'entérokinase. Par exemple, la muqueuse intestinale chauffée à 100 degrés, la bile, la levure de bière vivante, ou chauffée ou même incinérée favorisent comme l'entérokinase l'action de la trypsine sur les matières albuminoïdes. Il ne s'agit cependant pas ici de ferments solubles, puisque ceux-ci ne résistent pas au chauffage et que, si les substances en question peuvent rendre un peu plus actif un suc pancréatique déjà actif, elles sont incapables de donner de l'activité à des sucs inactifs.

Action de l'entérokinase. — Le suc pancréatique contient trois ferments solubles : la trypsine,

la lipase et l'amylase qui digèrent respectivement les matières protéiques, les graisses et les matières amylacées. Si l'on place dans un tube à essai contenant un peu de suc pancréatique un petit cube de blanc d'œuf cuit et si l'on met ce tube dans l'étuve à 37 degrés, le blanc d'œuf est dissous. Pawlow et Chepowalnikoff ont montré que la digestion de l'albumine est plus rapide si l'on ajoute au suc pancréatique un peu de suc intestinal ou de macération de muqueuse intestinale. Le suc intestinal est sans action sur l'albumine ; il faut donc admettre que la muqueuse intestinale, ainsi que le suc qu'elle sécrète, renferment une substance qui suractive la fonction digestive de la trypsine. Cette substance est l'entérokinase.

M. Delezenne démontra que le suc pancréatique dont s'étaient servi ces auteurs n'était pas absolument pur pour des raisons indiquées plus loin. En réalité le suc pancréatique absolument pur est dépourvu de toute propriété protéolytique. Il suffit d'y ajouter de l'entérokinase pour qu'immédiatement il recouvre toutes ses propriétés protéolytiques vis-à-vis de l'albumine. La kinase n'a donc plus ici une influence favorisante, mais constitue une condition nécessaire de l'action de la trypsine.

Il suffit de recueillir le suc, comme le fait Pawlow, en circonscrivant au moyen d'un entonnoir, l'orifice du canal et le lambeau de muqueuse intestinale qui le supporte pour obtenir des sucs pan-

créatiques possédant toujours une action protéolytique très manifeste et doués parfois d'une activité telle que chez des animaux soumis au régime carné, l'addition de suc intestinal n'augmente plus leur pouvoir protéolytique vis-à-vis de l'albumine. L'activité des sucs pancréatiques obtenus par ce procédé est due à l'adjonction de l'entérokinase sécrétée par le fragment de muqueuse qui entoure l'orifice du canal.

M. Delezenne a constaté également que les sucs pancréatiques qui présentent une certaine activité contiennent toujours des leucocytes. Ces éléments passent sans doute dans le suc pancréatique comme l'avait déjà constaté Kühne, sous l'influence du traumatisme nécessité par l'opération de la fistule, car on ne les retrouve pas dans les sucs de fistules permanentes recueillis par cathétérisme du canal de Wirsung. Il est donc vraisemblable que c'est à la présence des leucocytes qu'il faut attribuer la faible activité de certains sucs de fistules temporaires. On peut aussi attribuer cette activité à la kinase microbienne engendrée par des bactéries qui se sont développées dans le suc après son prélèvement.

M. Delezenne admet donc que la trypsine, telle qu'elle est sécrétée normalement est dépourvue d'activité digestive, tant que la kinase n'intervient pas.

La kinase (suc intestinal) agit sur le suc pancréatique ou sur une macération aqueuse de pancréas

d'une façon différente. Les solutions de kinase soumises à l'ébullition perdent toute activité efficace vis-à-vis du suc pancréatique et elles ne doivent qu'à leur acidité la conservation de leur pouvoir actif vis-à-vis des macérations aqueuses pancréatiques.

Pawlow et ses élèves émettent une autre hypothèse : une portion de la trypsine serait secrétée par le pancréas dans un état inachevé qui ne serait pas encore le ferment trypsine, mais une substance zymogène, le trypsinogène, capable, dans certaines conditions, de se transformer en ferment actif et ce serait justement l'entérokinase qui opérerait cette transformation.

On peut admettre qu'il existe deux processus de transformation du zymogène en trypsine, l'un intra-pancréatique, l'autre extra-pancréatique par l'action de l'entérokinase.

L'activité tryptique pour une quantité donnée de suc pancréatique croît avec la quantité de kinase jusqu'à une certaine limite à partir de laquelle une nouvelle addition de kinase n'a pas d'effet, ni favorable, ni défavorable. Il y a donc un seuil et un plateau et pas d'optimum.

L'entérokinase a aussi une action sur les deux autres ferments du suc pancréatique, l'amylase et la lipase, mais cette action est beaucoup plus faible que pour la trypsine.

Le suc pancréatique kinasé ne dédouble pas la lécithine même après un contact prolongé à une

température de 40 degrés. Celle-ci n'est pas dédoublée non plus après avoir subi préalablement l'action du suc gastrique. Soumise à l'action de l'air et de l'humidité, la lécithine est transformée rapidement par le suc pancréatique actif et plus lentement par le suc inactif. Dans ce cas, l'altération est due à l'action diastasique du suc pancréatique.

La fibrine est digérée rapidement par le suc pancréatique. Cette digestion rapide par des sucs pancréatiques inactifs vis-à-vis de l'albumine s'expliquerait par l'influence de la kinase leucocytaire qui imprègnerait toujours la fibrine. La fibrine cuite ne se digère pas parce que l'ébullition détruit la kinase.

M. Delezenne a montré que le sérum sanguin avait une action inhibitoire dans la digestion tryptique. Mais cette action inhibitoire porte sur la kinase et non sur la trypsine : on peut renforcer l'action antikinase du sérum par des injections d'entérokinase, alors que les injections du suc pancréatique inactif sont sans effet.

Pour terminer l'action de l'entérokinase, il faut mentionner qu'elle active non seulement le suc pancréatique de la même espèce animale ou d'une espèce voisine, mais encore d'espèces très éloignées.

Propriétés thérapeutiques de l'entérokinase (1).

1. M. Hallion. Communication au Congrès de Madrid, 1903.

— On extrait de la muqueuse duodénale, un médicament appelé eukinase qui renferme, à un très haut degré d'activité, l'entérokinase. MM. Hallion et Carrion ont recueilli des renseignements très encourageants sur les effets thérapeutiques de l'eukinase. Dans la pathogénie des troubles dyspeptiques, le duodénum entre pour une part distincte et son déficit pourra être compensé par l'apport médicamenteux des substances qui lui appartiennent en propre et en particulier de l'entérokinase.

MM. Hallion et Carrion ont préparé un extrait duodénal, l'eukinase, par une série de manipulations ayant pour objet de respecter l'entérokinase, ferment soluble extrêmement fragile. Comme l'eusécrétine, l'eukinase est englobée dans des capsules de gluten qui ne se dissolvent que dans l'intestin pour y mettre en liberté leur contenu (0,20 centigrammes d'eukinase par capsule).

MM. Hallion et Carrion ont encore réalisé une sorte de granulé au gluten : pour cela, ils ont incorporé la poudre d'eukinase dans une pâte de gluten, puis moulu cette pâte après dessiccation préalable. L'emploi des capsules ou du granulé donne des résultats thérapeutiques sensiblement égaux.

On commence par administrer des doses fortes pour rétablir la fonction troublée et on continue par des doses faibles pour l'entretenir.

Les premières observations cliniques relevées appartiennent à M. le professeur agrégé Marfan

qui eut l'idée d'utiliser l'eukinase chez les enfants. A ces enfants âgés de quinze mois à trois ou quatre ans, pâles, sans appétit, constipés et présentant un mauvais état de la nutrition générale, M. Marfan administra l'eukinase granulée, délayée en général dans du lait. Cette médication fit disparaître les troubles dyspeptiques et ramena un état général satisfaisant.

Les résultats obtenus sont en général excellents, mais le succès ne couronne pas toujours l'emploi de cette médication. Parfois les malaises locaux et les réactions nerveuses pénibles de la dyspepsie intestinale sont seuls manifestement influencés, tant que la constipation s'amende. Le remède est efficace contre la constipation, lorsque celle-ci dépend d'une insuffisance duodénale. Certaines diarrhées paraissent aussi être heureusement influencées par l'emploi de l'eukinase.

Le mode d'emploi le meilleur paraît être le suivant : prendre des doses croissantes d'eukinase pendant trois jours : le premier jour au commencement de chacun des deux principaux repas deux ou trois capsules d'eukinase ou deux ou trois cuillerées à moutarde d'eukinase granulée ; le deuxième jour, trois ou quatre, le troisième jour quatre ou cinq, toujours dans les mêmes conditions c'est-à-dire deux fois par jour. Rester pendant trois ou quatre jours à cette dernière dose. Si on n'observe pas au bout de ce laps de temps une certaine amélioration, il est inutile d'insister. S'il y a

amélioration, on diminue progressivement les doses pour que l'action se continue. Au bout de trois ou quatre semaines, la médication est supprimée et le plus souvent la fonction redevient régulière. Dans tous les cas l'emploi de l'eukinase ne cause jamais d'accidents.

Parallèle entre la sécrétine et l'entérokinase. — On a voulu identifier la sécrétine et l'entérokinase. En réalité ce sont deux produits absolument différents.

Les macérations de muqueuse duodéno-jéjunale dans l'eau salée sont toujours riches en kinase mais ne renferment pas de sécrétine. L'ébullition détruit l'entérokinase et n'altère pas la sécrétine. Avec une muqueuse intestinale bouillie qui ne renferme plus d'entérokinase, on peut préparer une solution riche en sécrétine.

Si on fait agir l'acide sur une macération de muqueuse riche en kinase, on fait apparaître la sécrétine et la macération conserve le pouvoir kinasique ; il y a alors coexistence de la sécrétine et de l'entérokinase.

Des macérations riches en kinase ne donnent pas ou donnent d'une façon légère la réaction de la sécrétine quand on les acédifie. La macération de ganglions lymphatiques mésentériques riches en kinase ne renferme que très peu de sécrétine quand on l'acédifie (Delezenne). Ce même fait s'applique à la rate.

Le suc intestinal qui est riche en kinase ne donne

pas naissance par acidification à la sécrétine. Wertheimer a injecté dans les vaisseaux du chien le contenu intestinal acide et n'a pas obtenu de sécrétion pancréatique.

L'entérokinase semble surtout se déverser vers l'extérieur dans la lumière de l'intestin, tandis que la sécrétine se dirige vers l'intérieur et passe probablement directement dans les vaisseaux.

OBSERVATIONS

MM. Hallion et Laboulais ont entrepris de compléter, par une étude systématique, les données acquises sur l'opothérapie duodénale réalisée par l'eukinase. Ils nous ont obligeamment communiqué la note suivante, ainsi que les observations cliniques reproduites plus loin :

« Nous avons administré de l'eukinase à des malades divers, atteints de constipation. Ces malades n'ont pas été préalablement choisis ; nous les avons pris au hasard ; il nous suffisait qu'ils fussent constipés, non pas, il est vrai, d'une façon légère, accidentelle et transitoire, mais d'une façon bien marquée, habituelle, permanente. Cette dernière condition, en effet, nous semble nécessaire pour que l'effet de la médication apparût avec une netteté suffisante.

« Presque tous ces sujets présentaient des troubles dyspeptiques, non pas seulement du côté de l'intestin, mais encore du côté de l'estomac, revêtant des modalités diverses.

« Nous avons soin de ne rien changer au régime alimentaire et de supprimer lavements et laxatifs,

en même temps que nous prescrivions l'eukinase.

« Nos observations sont au nombre de 26. Dans 9 cas, les résultats sur la constipation furent nettement positifs. Dans 11 cas, les résultats firent défaut. Dans 2 cas, nous avons tout lieu de croire, sans en être absolument certains, qu'ils en fut de même. Enfin 4 des malades à qui nous avions prescrit l'eukinase ne furent pas revus.

« Supprimant ces dernières observations de notre statistique et rangeant les cas probablement négatifs avec les cas sûrement négatifs, nous concluons que les effets ont été nettement positifs dans 9 cas sur 22.

« Dans aucun cas, positif ou négatif, nous n'avons noté d'effets fâcheux. Quelques sujets névropathes, dont l'estomac était peu tolérant ont accusé un peu de gêne épigastrique à la suite de l'ingestion des capsules. Jamais, toutefois, cette sensation ne fut bien pénible. L'eukinase granulée n'a rien produit de semblable, ce qui prouve bien que la sensation dont il s'agit était causée non point par le médicament lui-même, mais par son mode d'enrobage. C'est pourquoi, si l'on avait affaire à un gastropathe présentant à l'égard des pilules et capsules une intolérance marquée (ce qui doit être rare, puisque nous ne l'avons pas observé), il conviendrait de substituer le granulé aux capsules. En dehors de cette circonstance, les capsules plus sûrement inattaquées par le suc gastrique, nous ont paru préférables.

« Etant donné que nos résultats se partagent nettement en deux séries distinctes : cas positifs et cas négatifs, il est manifeste que la constipation reconnaissait, dans ces deux séries, une pathogénie différente. Il est légitime de penser que, dans les cas positifs, la cause du symptôme résidait sinon exclusivement, du moins principalement dans une insuffisance quantitative ou qualitative de la sécrétion duodénale, puisque c'est en introduisant dans le duodénum le produit de sa sécrétion normale qu'on supprimerait la constipation. L'effet de la médication peut donc servir à établir un diagnostic dont l'importance ne saurait échapper à personne et dont la séméiologie actuelle de l'intestin ne fait pas même mention : le diagnostic d'insuffisance duodénale. L'importance colossale, peut-on dire, que la physiologie a reconnue à la muqueuse du duodénum, la spécificité absolue qu'elle lui assigne, imposent désormais au clinicien, ainsi que l'un de nous le disait avec M. Enriquez, la tâche de rechercher la part précise de cet organe dans les troubles dyspeptiques ; cette part doit être nécessairement très considérable et très distincte.

« Le procédé thérapeutique auquel nous avons eu recours, confirme par ses résultats, la justesse de ces considérations. Il resterait à rechercher, par des explorations méthodiques, des groupements séméiologiques capables de trahir un état morbide du duodénum, avant même l'épreuve opothérapi-

que à laquelle nous eûmes recours. Nous devons dire que jusqu'à présent, en confrontant nos observations, nous ne voyons pas se dégager, de l'ensemble symptomatique, un signe ou un syndrome attribuable en propre à la pathologie spéciale du duodénum. Mais c'est seulement au prix de recherches prolongées et minutieuses que l'on peut espérer de réaliser ce *desideratum*, et notre étude actuelle n'est encore qu'une ébauche.

« C'est dire qu'en présence d'un cas de constipation, nous ne saurions encore, d'après l'examen clinique préalable déterminer s'il y a ou non, insuffisance duodénale et si, par conséquent, l'opothérapie duodénale doit logiquement être suivie, ou non, de succès. Mais nous savons que cette médication sera, pour le moins, inoffensive : la pratique le démontre et la théorie le faisait prévoir. Nous savons d'autre part, que cette même médication est très souvent favorable, et que, dans cette dernière éventualité, elle nous est apparue bien préférable aux médications laxatives usuelles, en théorie comme en fait.

« De notre expérience, il ressort que l'eukinase demande en général à être employée à des doses relativement élevées d'abord : quatre ou cinq capsules par repas, soit huit ou dix capsules par jour, représentant chacune 20 centigrammes d'extrait duodénal. Contrairement à ce que l'on observe habituellement avec les substances purgatives, voici ce que l'on note habituellement avec l'eukinase :

« 1° Il faut souvent prolonger la médication à doses relativement élevées, pendant plusieurs jours, pour que l'effet commence à se manifester.

« 2° L'effet une fois produit, on peut souvent diminuer les doses sans supprimer l'effet, comme si au lieu d'épuiser les fonctions intestinales par surmenage, la médication dont il s'agit les rétablissait par entraînement physiologique normal.

« La forme médicamenteuse qui nous paraît préférable est la capsule. L'eukinase granulée est à réserver aux enfants ou à certains gastropathes dont l'estomac serait particulièrement intolérant.

« Nous avons borné notre étude aux cas de constipation. Il serait intéressant de l'étendre à des types variés de dyspepsie intestinale.

« Une seule fois, nous l'avons employée dans un cas de diarrhée intense, prolongée, rebelle (observation X) très manifestement, l'eukinase a enrayé cette diarrhée. Il y a là quelque chose de très paradoxal au premier abord. On doit se rappeler cependant que certains ferments sont des régulateurs, capables d'enrayer tel processus, aussi bien que de stimuler et de suractiver tel processus inverse. L'équilibre physiologique exige que certains mécanismes fonctionnels soient à double fin. Il ne serait, dès lors aucunement inadmissible, *a priori*, qu'une médication physiologique pût exercer deux actions de sens contraire, suivant le sens dans lequel l'équilibre était préalablement troublé. Mais c'est une étude prolongée et non pas l'observation d'un

seul malade, qui pourrait permettre de dire si cette double propriété, de réfréner certaines diarrhées, comme d'obvier à certaines constipations, appartient à l'eukinase dans un grand nombre de cas ».

Telle est la note qu'ont bien voulu nous adresser MM. Hallion et Laboulais. Tout en nous communiquant des observations où l'influence thérapeutique de l'eukinase et les modalités de son action se démontrent avec netteté, ils ont tenu à indiquer en même temps la fréquence relative des cas où le résultat demeure nul.

Dans le même esprit, M. Hallion nous signale, tout en nous communiquant deux observations intéressantes de M. le docteur Millon, dix cas où ce dernier lui a dit n'avoir pas obtenu de résultats positifs. Il nous indique aussi l'échec de la médication dans trois cas où M. le D^r Claisse, médecin des hôpitaux l'a expérimentée chez des vieillards très âgés.

Comme on le voit M. Hallion, qui, à la suite des travaux qu'il a exécutés avec M. Enriquez sur la physiologie du duodénum, a été conduit, en même temps que MM. Marfan et Cettinger, à instituer l'opothérapie duodénale, est loin de représenter cette dernière comme une panacée. Il estime seulement que cette médication étant d'une part inoffensive et procurant souvent d'autre part, des résultats remaquables qu'on peut attendre d'une thérapeutique véritablement spécifique, mérite

d'être essayée systématiquement chez les dyspeptiques intestinaux, tout au moins chez les constipés.

OBSERVATION I

L'observation que voici, a été communiquée par M. le Dr Millon. Un malade, âgé de 30 ans, employé de banque, est atteint, depuis l'enfance, d'une entérite pour laquelle il fit une station à la Bourboule.

Il souffre depuis un an de l'estomac et de l'intestin : dyspepsie nervo-motrice ; colite muco-membraneuse avec glaires ; matières tantôt non moulées, à consistance de glaise, tantôt dures, ovillées ; anorexie.

Le 15 mars 1903. — On prescrit : régime alimentaire banal des dyspeptiques, kéfir, n° 1 (environ 450 grammes par jour), et six capsules d'eukinase. Par la suite, et dès le lendemain, selles jaunâtres, faciles et bien moulées. L'appétit et les troubles gastriques s'améliorent rapidement, néanmoins le malade, qui avait maigri de 8 kilogrammes n'engraisse pas.

Le 30 mars. — Il ne prend plus que 2 capsules d'eukinase.

Le 6 avril. — La constipation a reparu. Elle cède le lendemain à 8 capsules. Plusieurs fois, depuis cette époque jusqu'à la fin de juin, on cherche à restreindre cette médication ; chaque fois les troubles intestinaux reparaissent, la régime restant identique.

Vers le 20 juin, à la suite d'un écart de régime, le malade a de la diarrhée (10 à 12 selles par jour, il reprend de l'eukinase (8 capsules) et, dès le lendemain, les selles se régularisent.

Il part à la campagne à la fin de juin, très amélioré, mais non guéri définitivement.

Une saison à Châtel-Guyon a achevé sa guérison. Six mois après, la constipation, n'a pas reparu.

Il est à noter que ce malade, auquel l'eukinase en capsules rendait des services si évidents, n'obtenait aucun effet de l'eukinase granulée prise à des doses équivalentes.

OBSERVATION II

L'observation qui suit, due à M. le Dr Millon, se rapporte à une malade extrêmement sensible à la médication par l'eukinase : Celle-ci se montrait tellement active qu'on dut abaisser les doses bien au-dessous de la quantité usuelle.

Il s'agit d'une concierge, âgée de 56 ans, malade depuis trois ans, et qui présentait des phénomènes de dyspepsie sensitivo-motrice avec constipation.

Pas d'éthylisme.

En juin 1903, constipation beaucoup plus marquée. La malade n'a pas vu de glaires dans ses matières. Douleurs abdominales assez vives sur le trajet de l'intestin.

On prescrit de l'eukinase granulée, deux doses à 11 heures et deux autres à 6 heures du soir. Chaque dose représente 20 centigrammes d'extrait duodénal. Les selles deviennent

nombreuses et abondantes : quatre ou cinq par jour. Elles sont diarrhéiques, jaunâtres, sans glaires ni membranes.

Il en fut ainsi pendant douze jours que dura la même médication.

Le malade interrompt celle-ci, et aussitôt les selles deviennent plus consistantes, tout en étant encore fréquentes le quatrième jour (3 selles ce jour-là).

Le malade est extrêmement amélioré, les douleurs ont disparu ; il ne reste qu'un peu de pesanteur gastrique et une tendance à la somnolence après les repas.

Nouvelle reprise de médication par l'eukinase. Revu le 23 juillet, le malade accuse des selles plus consistantes, mais encore nombreuses (3 par jour) bien qu'à cette date il vienne de passer trois jours sans prendre d'eukinase. Il continue de n'en point prendre jusqu'au 28 : pendant les trois derniers jours, il n'a plus aucune selle et l'intestin redevient douloureux.

Le 29 et le 30 juillet, le malade prend seulement deux doses d'eukinase par jour : six selles s'ensuivent. On lui conseille de se contenter d'une dose et même d'une demi-dose par jour.

Depuis lors, il a régulièrement une selle par jour, avec une demi-dose seulement d'eukinase granulée. Au bout de six mois la constipation a complètement disparu.

OBSERVATION III

M. N..., âgé de 60 ans, chapelier, est dyspeptique depuis plusieurs années. Il présente le syndrome de la dyspepsie hyperchlorhydrique. Il ne vomit pas actuellement, mais il vomissait autrefois ses aliments deux ou trois fois par semaine. Il éprouve, 3 ou 4 heures après les repas, des sensations de brûlure modérées. Il est constipé : nous reviendrons sur ce point. Il se plaint d'étouffements, de vertiges, de cauchemars. Il est très impressionnable.

Il a abusé de l'alcool, buvant un litre $1/2$ à deux litres de vin par jour, un apéritif de temps à autre, du cognac chaque jour dans son café.

A l'examen physique pratiqué il y a un an on constatait une matité hépatique de 8 à 9 centimètres, un effacement de l'espace de Traube, du clapotage perçu jusqu'à l'ombilic quatre heures après l'ingestion de café au lait et de pain, un point douloureux épigastrique assez marqué. Pas de corde colique.

Son état ne s'est pas sensiblement modifié.

Ce malade a été toujours constipé ; il l'est, dit-il, depuis son enfance. Il ne se rappelle pas que cette constipation ait jamais cessé de l'incommoder. Cet état n'a été interrompu qu'il y a une dizaine d'années ; à cette époque, il se produisit de la diarrhée. La constipation redevint ensuite permanente.

Le malade y remédie par des lavements divers, par des thés purgatifs, lesquels provoquent des selles glaireuses.

Les matières sont d'ailleurs constamment accompagnées d'une grande quantité de glaires.

Il souffre de coliques de temps en temps : coliques peu intenses, siégeant dans l'abdomen, et survenant de préférence après les repas.

Il se plaint de vertiges : il dort mal, irrégulièrement, a des cauchemars.

Facies coloré. Obésité légère : 84 kilogs. Langue un peu saburrale.

Le 29 mai 1903, ce malade est soumis au traitement par l'eukinase : trois capsules au commencement de chaque repas. Rapidement, les selles se régularisent et deviennent exactement quotidiennes,

En même temps la consistance des matières diminue ; celles-ci se montrent tantôt ovillées, tantôt mouillées et molles. Les glaires disparaissent totalement.

Le malade est revu le 9 juin, le 13 juin. Il a continué le même traitement. Les selles demeurent régulièrement quotidiennes, et reprennent une consistance de plus en plus constamment normale. Pas de glaires. Poids : 83 kilog. 200

Le 17 juin, selles parfaitement normales.

Le 17 juillet, il cesse de prendre de l'eukinase. Revu huit jours après, il a continué, néanmoins, d'aller à la selle, régulièrement chaque jour. En somme, il avait poursuivi la médication par l'eukinase à raison de six capsules par jour (trois capsules à chaque repas pendant sept semaines).

Par la suite, il se contenta de prendre, tous les 8 à 15 jours, trois capsules en une fois, à l'un des repas, moyen-

nant quoi, il obtenait la régularité persistante de la défécation : il allait à la selle une fois par jour, quelquefois deux ; les matières étaient normales. Tels furent les résultats jusqu'au 8 septembre.

Ayant alors cessé complètement la médication il vit, peu à peu, la constipation tendre à réapparaître. Six semaines après, il lui arrivait de passer deux ou trois jours sans aller à la selle.

On lui conseilla alors de reprendre quelques capsules d'eukinase de temps en temps.

En résumé, voilà un malade atteint d'entérite avec constipation persistante.

La constipation avait été permanente depuis l'enfance, c'est-à-dire depuis 50 à 60 ans.

La constipation céda néanmoins, sans difficultés, à l'administration de 6 capsules d'eukinase par jour, représentant six fois 20 centigrammes d'extrait duodénal.

Après quelques semaines de ce traitement, il suffit de trois capsules, tous les 8 à 10 jours, pour maintenir l'absolue régularité des selles.

OBSERVATION IV

M. P..., âgé de 27 ans, fondeur, est atteint d'une dyspepsie attribuée à des excès alcooliques remontant à trois ans. Cette dyspepsie s'est manifestée en particulier par du ballonn-

nement du ventre durant deux ou trois heures après le repas, et par quelques vomissements.

Un examen pratiqué en décembre 1902 a montré : léger clapotage à jeun ; un peu de douleur à la pression au niveau de la grande courbure ; foie plutôt petit ; pas de douleur à la pression dans les fosses iliaques.

On a soumis le malade au régime lacté, et, pendant un certain temps on lui a fait des gavages à l'aide de la sonde gastrique.

Les symptômes se sont peu amendés. Le malade a fait plusieurs séjours à l'hôpital.

Depuis un an qu'il est soumis au régime lacté, il est atteint de *constipation* opiniâtre, sans rémission.

Les matières sont ovillées, de couleur noirâtre, très dures, non glaireuses ; elles sont quelquefois accompagnées d'un peu de sang. La défécation s'accompagne de douleurs assez vives.

On lui a prescrit des sels de Carlsbad, qui ont déterminé, un jour, une diarrhée profuse, très glaireuse. Ceci ne se produisit qu'un seul jour ; ensuite les sels de Carlsbad n'eurent plus aucune influence sur la constipation. Des pilules de belladone, de petits lavements, des suppositoires furent prescrits avec un succès médiocre.

L'appétit est bon, plutôt fort. La bouche est habituellement pâteuse. Le malade accuse des douleurs épigastriques et du ballonnement après les repas.

Il présente un ensemble de troubles neurasthéniques très marqués ; il est très abattu, triste. Il se plaint beaucoup de céphalalgie habituelle.

Il est plutôt maigre, pèse 64 kilog. La langue est blanche, légèrement tremulante.

Nous avons dit que les sels de Carlsbad avaient été sans influence sur la constipation. Par contre celle-ci avait disparu quelque temps, durant un séjour que le malade avait fait à la campagne, et pendant lequel il prenait du petit lait le matin : il eut alors des selles quotidiennes, constituées d'abord par des matières dures, auxquelles succédaient des matières moulées.

Le 4 juin. — On prescrit de l'*eukinase granulée*, à la dose des deux mesures (représentant chacune 20 centigrammes d'extrait duodénal) prises le matin, à jeun. La constipation diminue un peu ; les matières sont aussi moins dures.

Le 9 juin. — On prescrit outre les deux mesures ingérées à jeun, deux mesures ingérées le soir. Au bout de quelques jours la constipation cède complètement : on obtient une selle quotidienne ; en même temps, les matières ont pris progressivement les caractères normaux. D'abord les matières émisées étaient ovillées dans leur premier tiers, et moulées dans les deux tiers suivants. En suite leur consistance devient à peu près normale en totalité.

OBSERVATION V

Madame D..., âgée de 38 ans, sans profession. Chlorose et troubles dyspeptiques dans l'adolescence. Symptômes d'ulcère rond, vers l'âge de 20 ans. Troubles névropathiques divers. Coliques hépatiques il y a quatre ans. N'a cessé de souffrir de l'estomac : bouche pâteuse, inappétence, gêne et ballonnement après les repas, puis douleurs épigastriques avec

irradiations, persistant parfois jusqu'au repas suivant. Constipation constante.

En mai 1902, et ensuite à plusieurs reprises, on constate, entre autres particularités, du clapotage stomacal à jeun, du relâchement de la paroi abdominale, de la douleur le long du côlon ascendant, une ptose du foie et du rein droit. On prescrit : régime lacté (4 litres par jour) ; plus tard : lait, viande crue, œufs, magnésie, bismuth ; plus tard encore : régime lacté intégral, gavages. On combat en même temps la constipation par de la magnésie, du sulfate de soude, des lavements.

Le 15 juin 1903 on soumet la malade à la médication par l'*eukinase*, pour tenter d'agir notamment sur sa *constipation*. Nous avons déjà signalé chez elle ce symptôme comme ayant, de tout temps, été très marqué. Spontanément, la malade n'allait à la selle que tous les huit jours à peine. Les selles étaient très dures, « semblables à des billes », associées à des glaires muqueuses ; leur expulsion était accompagnée de douleurs assez vives, et précédées généralement, pendant un quart d'heure, par des coliques du bas-ventre. La malade rattache en partie à la constipation la céphalalgie à laquelle elle est fort sujette.

Le 11 juin, la malade prend six mesures d'*eukinase* granulée, puis huit le lendemain, et enfin dix le surlendemain et les jours suivants. Cette dose, représentant deux grammes d'extrait duodénal, est ingérée mi-partie le matin à jeun, mi-partie le soir au moment du coucher. L'effet obtenu est nul ou peu significatif.

Huit jours après, on substitue à l'extrait de duodénum, un extrait d'iléon, préparé à la façon de l'*eukinase* granulée.

Puis, dix jours plus tard, on revient à la médication par l'eukinase, toujours aux doses déjà indiquées. La constipation cède.

Le 7 juillet, la malade accuse six selles en sept jours, selles alternativement ovillées et moulées. Pendant les onze jours qui suivent, elle obtient dix selles, ayant sensiblement les mêmes caractères. Les glaires restent assez abondantes.

A partir du 18 juillet, elle ne prend plus que quatre mesures d'eukinase par jour, au lieu de dix. Le résultat se maintient, jusqu'au 1^{er} août. A cette date, la malade observe, pendant cinq jours, des glaires abondantes dans ses matières et se plaint de coliques.

La médication par l'eukinase n'a pas été poursuivie. D'après des renseignements datant du mois de mars 1904, la malade, encore constipée, obtient des selles régulières à l'aide de lavements.

Dans l'observation qui précède, nous voyons l'opothérapie duodénale triompher de la constipation au bout de quelques jours seulement, et grâce à l'emploi d'une dose quotidienne relativement élevée. Ensuite, il suffit d'une dose deux à trois fois moindre pour maintenir le résultat thérapeutique obtenu: pendant un mois les selles étaient devenues journalières.

Nous ignorons si la malade après avoir cessé la médication, demeure exempte de constipation pendant un certain temps.

OBSERVATION VI

Mme W..., ménagère, âgée de 45 ans, présente, depuis 4 ou 5 ans, des symptômes de dyspepsie avec hyperchlorhydrie : pyrosis et douleurs épigastriques très violentes, exagérées après les repas, surtout deux heures après ; épuisement, amaigrissement considérable, neurasthénie.

Il y a un an, sous l'influence du régime lacté, d'abord exclusif, puis mitigé, son état s'est amélioré : son poids a passé de 52 kilogrammes à 55.

Elle est constipée ; elle l'est modérément, il est vrai : elle va à la selle tous les deux jours. Ses matières sont dures, ovillées. On lui prescrit de l'eukinase, le 17 avril 1903, à raison de deux capsules à chaque repas.

L'effet est des plus nets : les selles deviennent moulées, et régulièrement quotidiennes.

Quand la malade se contente de prendre une capsule, les selles demeurent quotidiennes mais deviennent moins molles.

Le 25 mai, la malade continue de se trouver fort bien de l'eukinase dont elle prend une ou deux capsules aux repas : les selles sont redevenues normales. Elle suit le même traitement jusqu'au 19 juillet.

Le 1^{er} septembre 1903, bien qu'ayant complètement cessé toute médication, elle continue d'aller à la selle tous les jours très régulièrement.

En résumé : constipation modérée, qui cède

facilement à la médication par de petites doses d'eukinase.

Tout d'abord, il a été nécessaire de prolonger l'usage continu de cette substance pour maintenir l'effet ; ensuite, l'effet se maintient malgré la cessation de toute médication.

OBSERVATION VIII

M. B..., graveur, âgé de 21 ans, est dyspeptique depuis un an et demi : pesanteurs après les repas, pyrosis, léger clapotage à jeun, rein droit légèrement mobile. Constipation : une selle tous les deux ou trois jours, ovillée.

Le 11 juin. — On lui prescrit six capsules d'eukinase par jour (trois à chaque repas). La constipation cesse, les selles deviennent moulées, quotidiennes. Ce malade n'a pris le médicament que pendant dix jours. Néanmoins, les selles sont demeurées normales encore pendant tout un mois, après ces dix jours de traitement.

Le 30 juillet. — Le malade est de nouveau constipé depuis huit jours. On lui conseille de reprendre la médication par l'eukinase.

OBSERVATION VIII

Mme L..., ménagère, 57 ans. Elle dit avoir eu beaucoup d'ennuis, être nerveuse, triste. Elle déclare qu'elle a tou-

jours eu un estomac médiocre ; elle éprouvait de la pesanteur après les repas ; les digestions étaient lentes, pénibles. Mais c'est surtout depuis six ans qu'elle souffre. Après les repas, elle est ballonnée, elle a des éructations. Elle mange peu, non pas qu'elle manque d'appétit, mais parce qu'elle redoute d'augmenter ses malaises. Elle se plaint spécialement d'une constipation persistante à laquelle elle attribue des maux de tête.

Les selles sont ovillées, dures, sèches.

Il y a quelque temps, elle combattait efficacement cette constipation par du sulfate de soude. Mais cette médication devint inactive au bout de trois semaines. Elle a recours à des lavements.

Le 1^{er} août 1903, on lui prescrit, sans changer son régime, de prendre à chaque repas trois doses d'eukinase granulée (chaque dose représentant 20 centigrammes d'extrait duodénal). On lui conseille de supprimer les lavements si la médication par l'eukinase réussit à rendre les matières normales. La médication réussit.

Pendant les huit premiers jours elle obtient une selle journalière en s'aidant toutefois d'un lavement de temps à autre. Ensuite, tout lavement est supprimé.

La défécation, sous l'influence de l'eukinase seule, se maintient normale, hormis une crise de forte diarrhée, survenue sans cause apparente dans la nuit du 25 août, et après comme avant laquelle la régularité des selles ne se dément point.

Le 28 août, on abaisse la quantité d'eukinase à une dose par repas. La malade est revue le 17 octobre. Elle est très améliorée à tous égards ; elle digère mieux, son état général

est satisfaisant. Elle obtint des selles normales et régulières avec les faibles doses d'eukinase qui viennent d'être indiquées. Elle ne peut toutefois les supprimer sans voir la constipation reparaître.

Cette malade est enchantée du résultat obtenu.

OBSERVATION IX

Mme C..., 26 ans, offre quelques symptômes névropathiques : crises de larmes, céphalées, fatigue au réveil.

Elle a fait autrefois quelques écarts de régime, quelques excès éthyliques, ayant provoqué des brûlures au niveau de l'estomac, des douleurs survenant un certain temps après les repas. Actuellement elle se plaint de quelques rares brûlures, mais surtout de gêne, de pesanteurs, de ballonnement immédiatement après les repas. Ces phénomènes sont apparus à la suite d'ennuis sérieux.

Cette malade est légèrement constipée, ses matières sont dures, ovillées, avec un peu de glaires.

Il se produit parfois de courtes débâcles diarrhéiques, en dehors desquelles la malade ne va à la selle que grâce à des procédés artificiels.

En août 1903, elle commence à prendre 4 à 6 capsules d'eukinase, pendant quelques jours. Elle obtient dès lors une selle quotidienne facile. La cessation du traitement entraîne un retour de la constipation, non immédiatement, mais huit jours plus tard.

Elle a depuis lors continué de prendre de l'eukinase, avec

des intermittences. Elle obtient une selle quotidienne non seulement durant les périodes de médication, mais aussi pendant huit à dix jours après qu'elle a suspendu l'ingestion d'eukinase.

Nous voyons donc chez elle, comme chez d'autres malades, l'opothérapie duodénale engendrer des effets laxatifs non pas seulement immédiats mais prolongés, des effets qui se poursuivent un certain temps, une fois la médication suspendue.

Les modifications dans ce régime alimentaire ne peuvent être invoquées ici. Depuis le début du traitement la malade a suivi le même régime, régime banal de tout dyspeptique.

OBSERVATION X

M. B..., peintre. Maladies antérieures : fièvre typhoïde dans la jeunesse, fluxion de poitrine, et, il y a trois ans, pleurésie. A commencé d'avoir des digestions difficiles il y a deux ans : il éprouvait de la pesanteur après les repas.

Presque à la même époque, s'est établie une *diarrhée* intense, qui a persisté depuis lors : selles liquides, au nombre de 7 à 8 par jour. A l'heure actuelle, le malade a quatre selles dans la matinée, absolument liquides. Il a beaucoup maigri, se sent fatigué.

Le 16 juillet 1903, il demande conseil. A l'examen physique de l'abdomen, pas de corde colique, pas de ptose rénale, matité hépatique normale. On lui prescrit de l'eukinase.

kinase granulée : deux doses (la dose représentant 20 centigrammes d'extrait duodénal) à chaque repas.

Dès le deuxième jour de traitement, le malade n'avait plus *qu'une seule selle par jour*, moulée au début, légèrement liquide à la fin de la défécation. Les digestions devenaient moins pénibles.

Il continue la médication jusqu'au 25 août, avec un succès complet. La diarrhée n'a pas reparu. Ce malade va bien

CONCLUSION

La sécrétine et l'entérokinase sont deux principes spéciaux qui existent dans l'intestin de l'homme et de la plupart des animaux.

Ce sont deux substances distinctes de constitution chimique inconnue.

Ces substances ont un rôle indéniable et très grand dans les phénomènes de la digestion.

Leur avenir thérapeutique paraît devoir être considérable le jour où la séméiologie de la digestion intestinale sera parfaitement connue, car il est bien certain aujourd'hui que tel dyspeptique est guéri par la médication kinasique et que tel autre dyspeptique n'en retire aucun bénéfice.

L'action de l'eukinase chez certains dyspeptiques permettra de diagnostiquer la part propre au duodénum, surtout dans les dyspepsies composites.

On est donc obligé de procéder par tâtonnements; mais peu à peu la clinique établira des règles, nous faisant peut-être connaître d'une façon

parfaite les dyspeptiques qui devront être traités par la sécrétine ou l'entérokinase.

Enfin on pourra toujours essayer cette médication, puisque dans les cas où elle ne guérit pas, ses effets ne sont jamais nocifs.

Vu : le Président de la thèse,

LANDOUZY

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- CHEPOWALNIKOFF. — Physiologie du suc intestinal. Th. de
Doct. Saint-Pétersbourg, 1899.
- SAWITSCH (W). — L'agent excito-sécrétoire du nouveau
ferment intestinal. Société de médecine russe de
Saint-Pétersbourg, 1900-1901.
- PAWLOW. — Le travail des glandes digestives. Saint-Péters-
bourg, 1901.
- WALTER. — De l'action du suc intestinal sur le suc pancréati-
que. Congrès de physiologie de Turin, 1901.
- LINOSSIER. — L'entérokinase et l'action favorisante du suc
intestinal sur la trypsine dans la série des verté-
brés. Soc. de Biologie. Paris 1901-1902, LIII,
1166-1167.
- CARNOT. — L'entérokinase et l'action favorisante du suc
intestinal sur la trypsine, dans la série des vertébrés.
Soc. de Biologie, Paris, 1901-02. LIII, 1166.
- DELEZENNE. — L'entérokinase et l'action favorisante du suc
intestinal sur la trypsine dans la série des verté-
brés. Soc. de Biologie. Paris, 1901-1902, LIII,
1165.
- L'action du suc intestinal dans la digestion tryp-

tique des matières albuminoïdes. Soc. de Biologie. Paris, 1901-1902, LIII, 1161-1164.

- Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisant la digestion tryptique des macérations albuminoïdes (entérokinase). Soc. de biologie. Paris, 1902, LIV, 283.
- Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase. Soc. de Biologie. Paris, 1902, LIV, 281-283.
- A propos de l'action de la chaleur sur l'entérokinase. Soc. de Biologie. Paris, 1902, LIV, 431-434.
- Les kinases microbiennes, leur action sur le pouvoir digestif du suc pancréatique vis-à-vis de l'albumine. Soc. de Biologie. Paris, 1902, LIV, 998-1001.
- Sur l'action antikinase du sérum sanguin. Soc. de Biologie. Paris, 1903, LV, 132-134.

WERTHEIMER. — Expériences sur le suc intestinal et sur le suc pancréatique. Echo médical du Nord. Lille, 1902, VI, 493-500.

BORDIER. — Les travaux de Pawlow sur le suc intestinal. Entérokinase, sécrétine. Archives médicales de Toulouse, 1902, VIII, 398-401.

CAMUS. — A propos de la transformation possible de l'entérokinase en sécrétine. Soc. de Biologie. Paris, 1902. LIV, 899.

CAMUS et GLEY. — A propos de l'influence des macérations d'intestin sur l'action protéolytique du suc pancréatique. Soc. de Biologie. Paris, 1902, LIV, 434-435.

- Sécrétine pancréatique active et sécrétine inactive.

- Soc. de Biologie. Paris 1902, LIV, 241-243.
- ENRIQUEZ et HALLION. — Acquisitions récentes sur la digestion intestinale, sécrétine et entérokinase. Presse médicale, Paris 1902.
- Réflexe acide de Pawlow et sécrétine ; mécanisme humoral commun. Soc. de Biologie. Paris, 1903. LV, 233-234.
- GODARD-DANHIEUX. — La sécrétion du pancréas d'après Pawlow. Policlin. Brux., 1902, XI, 481-488.
- HAMBURGER. — Sur le suc intestinal de l'homme. Belgique médicale. Grand Haarlem, 1902, II, 333-343.
- STASSANO et BILLON. — Sur l'extraction de l'entérokinase par les nucléo-albumines de la muqueuse intestinale. Soc. de Biologie, Paris, 1902, LIV, 623-524.
- Du caractère de la sécrétion pancréatique obtenue par les injections de sécrétine. Société de Biologie. Paris 1902, LIV, 937-938.
- SAWITSCH. — Die Secretion des Enterokinase. Versamml. Nordisch. Naturf. u. Aerzte, in Helsingfors Verhandl. d. Sekt f. Anatomie, 1902, 39-40.
- POZERSKI. — De l'action favorisante du suc intestinal sur le pouvoir amyolytique du suc pancréatique et de la salive. Paris, L. Boyer, 1902, n° 447.
- De l'action favorisante du suc intestinal sur l'amy-lase du suc pancréatique. Soc. de Biologie. Paris, 1902. LIV, 965-968.
- LARGUIER DES BANCELS. — De l'influence de la macération intestinale bouillie sur l'activité de la macération pancréatique. Soc. de Biologie. Paris, LVI, 362
- De l'influence de la macération intestinale bouil-

lie sur l'activité du suc pancréatique. Soc. de Biologie. Paris, 1903. LIV, 651, 653.

DRUCHERT et DEHON. — Recherche sur la toxicité des extraits de la muqueuse intestinale. Echo médical du Nord, Lille, 1903, VI, 137-139.

FALLOISE. — Action de l'acide chlorhydrique introduit dans l'intestin sur la sécrétion biliaire. Bulletin de l'Académie royale de Belgique, 1903.